胃がん検診 観察研究

横須賀市胃がんリスク層別化検診の後ろ向きコホート研究： 実施計画書

Retrospective cohort study on Yokosuka Gastric Cancer Screening by risk stratification: rsYGCSrs

研究委員：
松岡幹雄，水野靖大，木村正之，後藤田卓志，遠藤千洋，田栗正隆，円谷彰

研究事務局： 同愛会 小澤病院 外科 円谷彰
〒250-0012 神奈川県小田原市本町 1-1-17; TEL 0465-24-3121

研究代表者： 中央内科クリニック 松岡幹雄
〒238-0007 横須賀市若松町 2-7 藤田ビル; TEL 046-822-6859

データセンター: 横浜市立大学 データサイエンス学部 田栗正隆
〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

1．目的

横須賀市の胃がん検診におけるリスク層別化検査の効果を解析．主エンドポイントは，胃がん発見率．副エンドポイントは，費用対効果・受診率・精査後の負担・全生存期間と胃がん関連死亡．

２．背景

胃癌の年齢調整死亡率や罹患率は男女ともに徐々に減少しているが，死亡総数や罹患総数は横ばいで，高齢者における胃癌死亡数は増加傾向にある．胃癌死亡数は 1995 年以降漸増し，男性で年間約 3.2 万人・女性約 1.8 万人と計約 5 万人で推移しているが，85 歳以上の胃癌死亡数は過去 30 年間で約 3 倍になっている(https://ganjoho.jp)．がんは国際的に生活習慣病として位置付けられているが，15%は感染症が原因で，胃癌は Helicobacter pylori(HP)，子宮癌は Human papillomavirus，肝癌は Hepatitis B virus, Hepatitis C virus が主な原因として挙げられ，HP は食道胃接合部以外の胃癌の 89%に関与していると推定されている[1]．子宮頚癌・肝癌に関しては予防的にワクチンが世界標準になっているが，HP に関してワクチンはなく，感染群の除菌効果は示されているものの本邦におけるがん検診としては推奨されていない[2]．がん検診の目的は，早期発見と予後の改善であるが，エビデンスの高い大規模な比較試験はほぼ不可能でガイドラインもバイアスにより限定されていて，国と地域によりその対象と方法は異なっている[3] [4]．現時点では胃 X 線検査（以下 X 線法）と胃内視鏡検査が国内での標準になっているが，最新のエビデンスに基づき感度・特異度も高くかつ負担も少ない検査を施行して，必要な精査や治療の負担軽減と治療後の QOL と予後の改善が望まれる．HP 感染から胃癌になるリスクの評価法として， HP 抗体と萎縮性胃炎を反映するペプシノーゲンの組み合わせによる検診も徐々に広まっているが[5]，RCT は進行中で[6]，ガイドラインでは推奨されていない．

神奈川県横須賀市は約 40 万人の中核市であり，市の胃がん検診は 2001 年からは X 線法に加えて保健所ではペプシノーゲン法（以下 PG 法）を導入，2012 年度より、X 線法を全廃し、胃がんリスク層別化検査（以下リスク検査）を開始した．それまで 3～5%だった検診受診率は 2002 年度から 2011 年度にかけて 12～14%に増え，この間の受診者の 85%は PG 法を選択し、X 線法を選択したのは 15%であった．年間 20～50 件の胃がんが発見されていたが、PG 法からの発見がほとんどであり、費用対効果も 35 倍以上に有効であった．すでに胃がんリスク層別化の有用性は報告されているが，市の検診全体としての導入は世界的にも報告はない．本検診の有用性と課題の分析により，今後の世界的ながん検診システムの向上にも寄与できると思われる．

４．研究デザイン

本研究は横須賀市の 1999 年から 2017 年度の胃がん検診に対する後ろ向きの研究である．対象となるのは，1999 年 4 月から 2017 年 3 月に横須賀市の胃がん検診に参加した 40 歳以上の市民であり，上部消化管疾患で治療中の患者は含まない．分析するデータは，背景因子（年齢・性等），検査結果（X 線分類，

PG 分類，リスク層別化分類），胃がん分類，必要だった処置（内視鏡治療・手術等），短期経過であり，長期経過や予後については，2 年後以降に解析予定.

主エンドポイントは胃がん発見率と発見胃がん分類．副エンドポイントは各検査の感度・特異度・偽陰性・費用対効果・受診率・必要だった検査と処置（内視鏡検査・内視鏡治療・手術等）とする.

5．データの保管

データベースは既に横須賀市保健所で通し番号をつけて匿名化しており，その個人情報を除いたデータベースを解析チーム（松岡・円谷・田栗）がこの研究のみに管理、利用する。

対応表のない通し番号による匿名化データベースは、保健所から当解析チームに送付され，研究事務局が、漏えい、滅失等の防止に係る安全管理のための適切な措置を講じ、保管する。

６．統計解析

主エンドポイントは胃がん発見率と発見胃がん分類．副エンドポイントは各検査の感度・特異度・偽陰性・費用対効果・受診率・必要だった処置とする.

主エンドポイントの胃がん発見率と発見胃がん分類については、リスク層別化群と X 線群それぞれについて割合および、割合の差と 95%信頼区間を算出する．また、リスク層別化群と X 線群の比較としてカイ二乗検定を行う．胃がん発見率については、背景因子（年齢・性等）を調整したロジスティック回帰による多変量解析を行い、オッズ比とその 95%信頼区間、p 値を算出する．補助解析として，年齢等の背景因子を用いたプロペンシティースコアでマッチングした解析も行う．副エンドポイントについても、同様の解析を行う.

8．倫理的配慮

収集するデータには個人情報は含まれず，保健所が開示したものを利用する。

研究は横須賀市医師会の倫理委員会の承認後に開始する．関連施設への個別のリクルートや IRB 申請は行わないが，保健所のデータ利用とプロトコールは横須賀市医師会と NPO 法人 KSATSS のホームページで開示して，対象者のオプトアウトに対応する.

9．研究資金

横須賀市医師会，NPO 法人 KSATTS

10．研究期間と結果の公表

研究期間は，倫理委員会と横須賀市医師会の承認が得られてから研究を開始し 2 年間の予定.

共同研究者と協議の上，報告をまとめ公表する．研究代表，事務局または共同研究者が論文を作成し，学会発表を行う．中間の解析は適宜行い報告するが，論文化は最終データ解析後に行う.

12.　参考文献

1. Plummer M, Franceschi S, Vignat J et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. Int J Cancer 2015; 136: 487-490.

2. Hamashima C, Guidelines SRGaGDGfGCS. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol 2018; 48: 673-683.

3. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 895-905.

4. Khanderia E, Markar SR, Acharya A et al. The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival: A Meta-Analysis of Comparative Studies in the Far East. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 190-197.

5. Chen XZ, Huang CZ, Hu WX et al. Gastric Cancer Screening by Combined Determination of Serum. Chin Med J (Engl) 2018; 131: 1232-1239.

6. Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H et al. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for Helicobacter pylori and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. Gastric Cancer 2015; 18: 605-611.